

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Peter Falkai

*Pharmakologisches Neuroenhancement und Resilienz unter deutschen
Medizinstudierenden*

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Tarek Jebrini

Bonn

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Gabriele Koller

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Britta Herbig
Prof. Dr. Jörg Schelling

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. Dr. Andreas G. Franke

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.2024

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Jebrini, Tarek

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Pharmakologisches Neuroenhancement und Resilienz unter deutschen Medizinstudierenden

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 13.11.2024

Ort, Datum

Tarek Jebrini

Unterschrift Doktorand

Inhaltsverzeichnis

Affidavit	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Publikationsliste.....	6
1.Eigenanteil des Autoren	7
1.1 Beitrag zu Paper I	7
1.2 Beitrag zu Paper II	7
2. Einleitung.....	8
2.1 Hintergrund des Forschungsvorhabens.....	8
2.2 Stress und Resilienz	12
2.3 Pharmakologisches Neuroenhancement, Substanzmissbrauch und Nebenwirkungen	10
2.4 Leistungsdruck und weitere Motive für Pharmakologisches Neuroenhancement...	12
2.5 Ethische Aspekte von Pharmakologischem Neuroenhancement.....	15
3. Zusammenfassung	16
4. Conclusion.....	16
5. Abstract.....	21
6. Paper I	23
7. Paper II	24
8. Literaturverzeichnis	25
9. Abbildungsverzeichnis.....	29
Danksagung	29

Abkürzungsverzeichnis

Abb Abbildung

BRS Brief Resilience Scale

GDS Global Drug Survey

LPZ Lebenszeitprävalenz

MPH Methylphenidat

n Stichprobe

OTC Over-the-Counter

PN Pharmakologisches Neuroenhancement

RCT Randomized Control Trial

TSM transaktionales Stressmodell TSM

Publikationsliste

Jebrini, T., Manz, K., Koller, G., Krause, D., Soyka, M., & Franke, A. G. (2021). Psychiatric Comorbidity and Stress in Medical Students Using Neuroenhancers. *Frontiers in Psychiatry*, 2377.

Impact Factor nach Journal Citation Report (2021): **5.435**

- Rang 38 (von 143) innerhalb der Kategorie *Psychiatry*

Franke, A. G., Koller, G., Krause, D., Proebstl, L., Kamp, F., Pogarell, O., **Jebrini**, T., Manz, K., Chrobok, A. & Soyka, M. (2021). Just “Like Coffee” or Neuroenhancement by Stimulants?. *Frontiers in Public Health*, 9, 667.

Impact Factor nach Journal Citation Report (2021): **6.461**

- Rang 18 (von 182) innerhalb der Kategorie *Public, Environmental & Occupational Health*

Beide Journals weisen jeweils den entsprechenden fachspezifischen Impact Factor auf, nach dem sie unter die geforderten besten 80% fallen.

1.Eigenanteil des Autors

1.1 Beitrag zu Paper I

Die Idee der Gestaltung der Studie der ersten Publikation mit Erhebung von Primärdaten in deutschlandweitem Rahmen wurde gemeinsam mit Frau Prof. Dr. Koller, Oberärztin für Psychiatrie in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München und Prof. Dr. Dr. Franke, damaliger medizinischer Professor an der Hochschule Neubrandenburg, entwickelt. Ich führte eine eigenständige Konzeption des Studiendesigns mit der Festlegung der Stichprobenart und -größe, der Datenerhebung via eines Online Survey Tools und eine eigenständige Erhebung der Studiendaten durch. Die statistische Hauptauswertung führte ich selbstständig unter Rücksprache mit Frau Dipl. Phys. Manz, zu diesem Zeitpunkt tätig am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, durch. Die von mir durchgeführten Auswertungen wurden von Frau Manz überprüft und vertieft. Die Publikationsschrift wurde maßgeblich von Herrn Franke und mir verfasst.

1.2 Beitrag zu Paper II

Die zweite Veröffentlichung ist eine Studie, die von Herrn Franke und Frau Koller federführend umgesetzt wurde. Die Studie wurde ebenfalls als Erhebung von Primärdaten via eines Online Survey Tools konzipiert. Anders als die erste Publikation wurde diese Studie in einer lokal begrenzten Population an der Hochschule Neubrandenburg erhoben. Als Koautor in diesem Projekt war ich maßgeblich an der Verfassung der Publikation sowie der Datenauswertung in Rücksprache mit Fr. Dipl.-Phys. Manz beteiligt. Im Rahmen des Revisionsprozesses des eingereichten Manuskriptes überarbeitete ich die statistische Auswertung und ergänzte insbesondere den Ergebnis- und Diskussionsteil der Publikation. Diese Arbeitsprozesse waren wegweisend für die Konzeption und Durchführung der Studie aus der ersten Publikation. Die zweite Veröffentlichung war die Basis für die zuerst beschriebene Studie, die sich vertieft mit offenen Forschungsfragen beschäftigt, welche sich aus der hier beschriebenen Veröffentlichung ergeben haben.

2. Einleitung

2.1 Hintergrund des Forschungsvorhabens

Das Phänomen des pharmakologischen Neuroenhancements (PN) wird definiert als die gezielte Verwendung verschiedener psychoaktiver Substanzen mit dem Zweck der Vigilanz-, Aufmerksamkeits-, Konzentrations- und Gedächtnissteigerung oder allgemein formuliert zur kognitiven Leistungssteigerung bei fehlender medizinischer Indikation (Franke, Bagusat, Rust, Engel, & Lieb, 2014; Greely et al., 2008; Lucke, Bell, Partridge, & Hall, 2011). Ein bekanntes frühes Beispiel von PN ist Verwendung von Koka-Blätter Anwendungen durch die indigene Bevölkerung Amerikas zur Steigerung von Leistungsfähigkeit und Wachheit (Martin, 1970; Stolberg, 2011). PN ist ein weltweit verbreitetes Phänomen mit unterschiedlichen regionalen Prävalenzen und assoziierten Faktoren (Daubner et al., 2021). PN ist weiterhin Gegenstand aktueller epidemiologischer Studien (Daubner et al., 2021). Die Prävalenzentwicklung von PN über den zeitlichen Verlauf, den damit assoziierten Nebenwirkungen, die Verwendung neuer Präparate und potenziellen gesundheitlichen Schädigungen sind weiterhin im Fokus aktueller Forschung und zum aktuellen Zeitpunkt nicht abschließend zu beurteilbar (Bagusat et al., 2018; Barratt et al., 2017; Franke et al., 2021; Heller et al., 2021, zitiert nach Daubner et al, 2021). Dies geht unter anderem auf die Entwicklung von neuen Substanzen mit neuen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofilen zurück.

Substanzen, die für PN verwendet werden, können beispielsweise in Over-the-Counter- (OTC) beziehungsweise Softenhancer, verschreibungspflichtige und illegale Substanzen eingeteilt werden (Maier, 2018). Eine mögliche Einteilung mit einer Auswahl von Substanzen ist in Abbildung 1 (Abb. 1) dargestellt.

Verschiedene Untersuchungen zu der Verwendung von Over-the-Counter- (OTC), verschreibungspflichtigen und illegalen Substanzen zum Zweck des PNs mit nationalen als auch internationalen Studienpopulationen zeigen Lebenszeitprävalenzen (LPZ) zwischen 1% bis 20% (Dietz, Soyka, & Franke, 2016). Dietz und Kollegen (2016) beschreiben korrekt, dass sich die Untersuchungen unter anderem in den erhobenen Substanzklassen, Erhebungsmethoden, der Kohortenauswahl und weiteren Faktoren, welche die LPZ stark beeinflussen, unterscheiden (Barratt et al., 2017; Boyd, McCabe, Cranford, & Young, 2006; Daubner et al., 2021; Dietz et al., 2018; Dietz et al., 2016; Dietz et al., 2013; Maher, 2008; L. J. Maier, Liechti, Herzig, & Schaub, 2013; McCabe, Boyd, & Young, 2007; Webb, Valasek, & North, 2013). Ausgeprägte Differenzen in den gefundenen LPZ in PN sind zum Teil mit den genannten Unterschieden erklärbar.

Die im Jahr 2008 im Journal *Nature* veröffentlichte international durchgeführte Studie von Maher (2008), bei der Probanden aus 60 Ländern befragt wurden, ergab eine LPZ bezüglich PN von 20% (Daubner et al., 2021; Maher, 2008). Der Global Drug Survey (GDS), einer der größten webbasierten globalen Datenerhebung im Themenbereich Substanzkonsum, hat im Jahr 2015 und 2017 den Bereich PN miterfasst. Im zuletzt veröffentlichten GDS (2021) wurde PN bedauerlicherweise nicht erfasst. Die Ergebnisse des GDS bei denen PN berücksichtigt wurde, wurden nach

Kenntnisstand des Autors zu zwei Zeitpunkten im Jahr 2015 und 2017 erhoben. Die Ergebnisse zeigen einen starken Anstieg der globalen LPZ von PN in diesem Zeitraum an (Barratt et al., 2017; zitiert nach Daubner et al., 2021). Im Jahr 2015 lag die globale LPZ von PN für legale und illegale Substanzen bei 4,9% (Barratt et al., 2017; zitiert nach Daubner et al., 2021). Im Jahr 2017 hat sich die globale LPZ mit 13,7% im Vergleich zum Jahr 2015 um mehr als verdreifacht (Barratt et al., 2017; zitiert nach Daubner et al., 2021). Die in Deutschland gemittelten LPZ für verschreibungspflichtige Substanzen im Zusammenhang mit PN im GDS zeigen mit 1,5% im Jahr 2015 und 3% im Jahr 2017 eine Verdopplung (Barratt et al., 2017; zitiert nach Daubner et al., 2021). Die LPZ für illegale Substanzen im Zusammenhang mit PN stieg in Deutschland von 1,7% im Jahr 2015 auf 5,5% im Jahr 2017 ebenfalls deutlich an (Barratt et al., 2017; zitiert nach Daubner et al., 2021). Im globalen Vergleich zählt Deutschland nach diesen Ergebnissen aber dennoch zu den Ländern mit vergleichsweise niedrigen Prävalenzraten, was auf vergleichbar eingeschränkte Verfügbarkeit oder erschwerte Zugänglichkeit zurückführbar sein könnte (Daubner et al., 2021; Dominik, Waßmer, Soyka, & Franke, 2022). Bezogen auf die Population von Studierenden in Deutschland weisen neuere Daten auf eine höhere LPZ hin. Eine aktuellere Studie von Heller et al. (2022) in einer deutschen Kohorte von Studierenden zeigt eine LPZ für PN von 15,1% (Heller et al., 2021). Eine weitere Untersuchung von Dietz und Kollegen (2022) untersuchte eine deutsche Kohorte von Studierenden über den Zeitraum von drei Jahren. Dabei ergaben sich 12-Monatsprävalenzen von 10,4% (2019), 11,3% (2020) und 8% (2021) (Dietz et al., 2022).

In der Studie *Just „Like Coffee“ or Neuroenhancement by Stimulants* (Franke et al., 2021) wurde ebenfalls gezielt eine Population von Studierenden und Alumni einer deutschen Hochschule untersucht. Die im Jahr 2016 von Franke et al. erhobenen Daten zeigten eine vergleichsweise geringe Lebenszeitprävalenz von 1,8% für die Verwendung verschreibungspflichtiger und illegaler Substanzen für PN. Die LPZ im Bereich illegaler Substanzen war in der Klasse der Amphetamine mit 0,5% am höchsten. Die Lebenszeitprävalenz von Methylxanthin-haltigen OTC-Substanzen, wie Kaffeezubereitungen und Koffeintabletten, lag dagegen bei 88,1% (Franke et al., 2021).

In der Studie *„Psychiatric Comorbidity and Stress in Medical Students Using Neuroenhancers“* (Jebrini et al., 2021) wurde gezielt eine Population von Medizinstudierenden im bundesweiten Rahmen befragt. Auch in dieser Population zeigte sich die höchste Lebenszeitprävalenz für PN in der Substanzklasse der Methylxanthin-haltigen OTC-Substanzen, wie Kaffee (78,8%), Energy Drinks (45,7%) und Koffeintabletten (24,3%). Im Vergleich zur oben beschriebenen Studie von Franke et al. (2021) war die Lebenszeitprävalenz von verschreibungspflichtigen Substanzen wie Methylphenidat (5,2%) und illegalen Substanzen wie illegalen Amphetaminen (2,0%) und Kokain (1,7%) für PN wesentlich höher (A. G. Franke et al., 2021; Jebrini et al., 2021).

Der Schwerpunkt dieses Forschungsvorhabens ist es, das Phänomen des PN, dessen Verbreitung und die damit assoziierten Einflussfaktoren, die beispielsweise zu der Entstehung unterschiedlichen Prävalenzraten beitragen, zu erfassen. Im Fokus steht bei diesem Forschungsvorhaben ein Verständnis der zugrundeliegenden Faktoren von PN. Insbesondere soll der Einfluss

des psychologischen Konstrukts Resilienz auf PN und die Rolle von Leistungsdruck untersucht werden.

Pharmakologisches Neuroenhancement		
Verschreibungs- pflichtige Pharma- zeutika	Legale und illegale Drogen	Softenhancer
Methylphenidat Modafinil Amphetamin Ephedrin Antidepressiva Schlaf & Beruhigungs- mittel <i>Beta Blocker</i>	Alkohol Cannabis Kokain Illegale Amphetamine (z.B. Speed) MDMA & Ecstasy Heroin <i>LSD & Psilocybin</i>	Koffeinhaltige Substan- zen (z.b. Kaffee, Koffein- tabletten, Energy Drinks, Tee) Over-the-Counter-Drugs Rezeptfrei erhältliche Medikamente (z.b. Vita- minpräparate & Stär- kungsmittel) Nikotin

Tabelle 1: Verwendete Substanzen für PN modifiziert nach Maier und Schaub (Maier & Schraub, 2018). Dabei wurde der Inhalt der Tabelle nach einer Abbildung von Maier & Schaub (2018) um verschiedene Substanzen (in kursiv) ergänzt und die Inhalte in verändertem Format übernommen.

2.2 Pharmakologisches Neuroenhancement, Substanzmissbrauch und Nebenwirkungen

In der Studie von Jebrini et al. wurde gezeigt, dass Probanden, die Substanzen zum Zweck des PN verwenden, auch signifikant häufiger Substanzen konsumieren, wenn sie nicht PN als Ziel verfolgen (Jebrini et al., 2021). Die in der Studienpopulation am häufigsten konsumierte Substanz ohne Zusammenhang zu PN war Alkohol (90,3%), gefolgt von Nikotin (31,7%), Cannabis (34,5%), Amphetaminen (9,7%) und Kokain (6,6%). In der Gruppe der Probanden mit psychiatrischer Diagnose nahmen Probanden signifikant häufiger Substanzen zum Zweck des PN ein, als Probanden ohne psychiatrische Diagnose (n=63, 5,4%). Für den Substanzkonsum ohne das PN als Ziel gab es keinen Unterschied in der Konsumhäufigkeit von Substanzen bei Probanden mit und ohne psychiatrische Diagnose (Jebrini et al., 2021).

Mögliche Nebenwirkungen und potenzielle Abhängigkeitsentwicklungen sind abhängig von den jeweiligen Substanzeigenschaften und der Einnahmehäufigkeit. Im Folgenden werden die Charakteristika der Substanzen, die in der Studie von Jebrini et al. (2021) am häufigsten zum Zweck

des PN angegeben wurden, aufgegriffen (Jebrini et al., 2021). Diese werden kurz hinsichtlich Wirkweise und akuten Effekten charakterisiert. Eine tiefergehende Beschreibung, der mit den Substanzen verbundenen gesundheitlichen Risiken und Langzeitfolgen, würde über den Umfang dieser Arbeit hinausgehen und wird daher nicht ausgeführt.

Die am weitesten verbreitete frei verkäufliche Substanz ist Koffein. Koffein zählt zu der Klasse der Methylxanthine (Ferre, 2008). Eine Tasse Kaffee enthält 60-150mg Koffein und ein handelsüblicher Energy Drink 80mg pro 250ml (Daubner et al., 2021). Koffeintabletten, die ebenfalls in die Kategorie der OTC-Substanzen zählen, enthalten bis zu 200mg Koffein pro Tablette (Daubner et al., 2021). Die Nebenwirkungen von Koffein sind, wie bei den meisten psychoaktiven Stoffen, dosis- und gewöhnungsabhängig (Daubner et al., 2021). Zu den typischen Nebenwirkungen einer Koffeinüberdosierung zählen unter anderem Agitiertheitszustände, Tremor und Übelkeit (Daubner et al., 2021). Entzugssymptome, beispielsweise in Form von Kopfschmerzen und Müdigkeit sind bei chronischem Gebrauch beschrieben (Franke et al., 2011). In Meta-Analysen von Randomized Control Trials (RCT) von Franke und Lieb (2010) in Stichproben mit nicht erkrankten Probanden konnte eine Verbesserung der Vigilanz und der Aufmerksamkeit unter Koffeineinnahme gezeigt werden (Daubner et al., 2021; Franke & Lieb, 2010). Eine Verbesserung der Gedächtnisleistung konnte von Franke und Lieb (2010) nicht nachgewiesen werden (Daubner et al., 2021; Franke & Lieb, 2010).

Methylphenidat (MPH) ist die in der Studie von Jebrini et al (2022) am häufigsten verwendete Substanz aus der Klasse der verschreibungspflichtigen Substanzen (Jebrini et al., 2021). Methylphenidat ist ein Amphetaminderivat (Challman & Lipsky, 2000), das unter dem Handelsnamen Ritalin® bekannt ist und zur Behandlung von ADHS in Deutschland zugelassen ist. Es greift, wie illegale Amphetamine, in Form einer Hemmung präsynaptischen Dopamin- und Noradrenalintransporter, also durch eine reduzierte Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt, in die Regulation des Neurotransmitterhaushalts ein (Challman & Lipsky, 2000; Franke & Lieb, 2010; Taylor & Ho, 1978). Die Wirkung der Einnahme von MPH in Individuen ohne ADHS ist unterschiedlich und wird in verschiedenen Studien mit einer gesteigerten Aufmerksamkeit, Verbesserung der Arbeitsgeschwindigkeit und Wachheit in Verbindung gebracht (Linssen, Sambeth, Vuurman, & Riedel, 2014). In einer Meta-Analyse von RCT in gesunden Stichproben konnte auch für MPH ein positiver Effekt auf die Gedächtnisleistung gezeigt werden (Repantis et al., 2010). Ein positiver Effekt auf Aufmerksamkeit hingegen konnte in einer Metaanalyse von Repantis (2010) nicht bestätigt werden (Repantis et al., 2010). Zu den häufigsten Nebenwirkungen der Einnahme von MPH zählen unter anderem Tachykardie, Hypertonie und das Gefühl von innerer Unruhe (Rapport & Moffitt, 2002). Psychiatrische Nebenwirkungen sind ebenfalls beschrieben (Morton & Stockton, 2000). Ähnliche Nebenwirkungsprofile werden für illegale Amphetamine, z.B. Speed beschrieben (Arnold, 2000; Morton & Stockton, 2000). Vergleichend konnten für Amphetamine stärkere Effekte auf die Aufmerksamkeit und Wachheit als für MPH gezeigt werden (Franke & Lieb, 2010). Bei der Anwendung von MPH und anderen Stimulanzen besteht das Risiko

einer Abhängigkeitsentwicklung (Busardo, Kyriakou, Cipolloni, Zaami, & Frati, 2016; Dominik et al., 2022; Franke & Lieb, 2010).

Wie Spronk und Kollegen in ihrem Review beschreiben, verstärkt Kokain aus der Klasse der illegalen Stimulanzien die Neurotransmission von Dopamin, Serotonin und Noradrenalin als Inhibitor der Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt im ZNS. Die Einnahme von Kokain hat verschiedene akute Effekte und führt unter anderem akut bei Einnahme zu einer gesteigerten körperlichen Leistungsfähigkeit und typischerweise zu Gefühlen wie gesteigertem Wohlbefinden und Euphorie (Daubner et al., 2021). Wegen eines großen Abhängigkeitspotentials gibt es für Kokain keine klinisch-therapeutische Anwendung (Daubner et al., 2021).

Über die verschiedenen Substanzklassen hinweg, zeigt sich das sowohl verschreibungspflichtige als auch illegale Stimulanzien und legale OTC-Substanzen wie Koffein, einen besonders großen Effekt haben, wenn die Substanzen aus einem Müdigkeitszustand heraus eingenommen werden (Dominik et al., 2022; Franke & Lieb, 2010).

2.3 Stress und Resilienz

Es gibt verschiedene Ansätze Stress zu definieren. Je nach Perspektive des Forschungsbereichs wurden verschiedene Schwerpunkte und Aspekte betont (Monroe, 2008). Die Perspektive den Ursprung von Stress in der äußeren Umgebung zu verorten, findet sich nach Monroe (2008) unter anderem in dem Bereich von klinischen Studien (Dohrenwend, 2000; Monroe & Roberts, 1990). Monroe (2008) bezeichnet das als die Stimulus-Perspektive (Monroe, 2008). Aus heutiger Sicht frühe Vertreter der sogenannten Stimulus-Perspektive (Monroe, 2008) waren beispielsweise die Autoren Rabkin und Struening (1976) und Holmes und Rahe (1967). Rabkin und Struening (1976) definierten Stress als die direkten und verzögerten physiologischen und psychologischen Reaktionen eines Organismus auf einen Stressor. In diesem Kontext nehmen Rabkin und Struening (1976) eine Unterteilung unter anderem in soziale Stressoren und medierende Faktoren vor. Dabei werden Lebensereignisse, wie der Verlust eines Arbeitsplatzes als soziale Stressoren definiert (Rabkin & Struening, 1976). Die Autoren Holmes und Rahe (1967) bezeichnen soziale Stressoren als jede Art von Umständen, die eine Veränderung von individuellen bestehenden Lebensmustern erfordern (Holmes & Rahe, 1967; Rabkin & Struening, 1976). Stress kann gemäß dieser Perspektive folglich als die Reaktionen eines Organismus auf Lebensereignisse, die zu Veränderungen und Anpassungen führen, verstanden werden (Holmes & Rahe, 1967; Rabkin & Struening, 1976).

Ein prominenter Ansatz aus der Stressforschung zur Erklärung einer Stressreaktion, welche man ebenfalls der Stimulus-Perspektive (Monroe, 2008) zuordnen kann, ist das transaktionale

Stressmodell (TSM) von Lazarus und Folkman (1984). Die Erläuterungen im folgenden Absatz zum TSM sind an die Ausführungen von Goh, Sawang & Oei (2010) zum TSM angelehnt. Im Zentrum der Stressreaktion steht die kognitive Bewertung eines Stressors. Gemäß des TSM erzeugt ein potenzieller Stressor eine primäre Bewertung. Im Rahmen der Bewertung wird vom Individuum der Grad der Bedrohung des potenziellen Stressors in Bezug auf sein individuelles Wohlbefinden bewertet. Falls der potenzielle Stressor als Bedrohung eingestuft wird, erfolgt anschließend eine sekundäre kognitive Bewertung. In der sekundären Bewertung erfolgt eine Evaluation der Gesamtheit der individuellen Bewältigungsressourcen und der Fähigkeit zur Bewältigung der Bedrohung. Dabei kann es zu psychophysiologischen Reaktionen kommen. Im Anschluss daran werden vorhandene Bewältigungs- beziehungsweise Umgangsstrategien initiiert. (Goh, Sawang, & Oei, 2010; Lazarus & Folkman, 1984).

Eng verbunden mit dem Umgang mit Stress und Belastungssituationen und der Bewertung dieser ist das psychologische Konstrukt Resilienz. Unter Resilienz versteht man die Eigenschaft eines Individuums, trotz eines signifikanten Maßes an Belastung, gesund zu bleiben oder lediglich temporär psychisch zu erkranken (Bonanno, Westphal, & Mancini, 2011; R. Kalisch et al., 2017). Resilienz kann auch verstanden werden als die Fähigkeit, sich von Belastungen zu erholen (Smith et al., 2008). Abiola und Udofia (2011) bringen ausgeprägte Resilienz unter anderem mit einem hohen Maß an Lebensqualität, Wohlbefinden und der Fähigkeit, auch unter adversen Umständen zu funktionieren, in Verbindung (Abiola & Udofia, 2011; zitiert nach Cassidy, 2015).

Allerdings gibt es eine Vielzahl an Definitionen von Resilienz, die über die Zeit entstanden sind. Analog zur Stressforschung existieren verschiedene Schwerpunktbereiche, die verschiedene Aspekte betonen. Cassidy (2015) gibt in seinem Artikel „Resilience Building in Students: The Role of Academic Self-Efficacy“ einen guten Überblick über verschiedene Definitionen der Resilienz (Cassidy, 2015). Aus diesem Artikel sind mehrere Positionen (Abiola & Udofia, 2011; Garmezy & Masten, 1991; Gilligan, 2000, zitiert nach Cassidy, 2015) entnommen und im Folgenden mit weiteren Positionen in Verhältnis gesetzt. Gilligan (2000) definiert Resilienz als eine Reihe von Fähigkeiten, die einer Person helfen, vielseitige negative Auswirkungen widriger Lebensumstände zu überstehen (Gilligan, 2000, zitiert nach Cassidy, 2015). Ähnlich definiert Rutter (2008) Resilienz als eine verminderte Vulnerabilität gegenüber potentiell belastenden Ereignissen (Rutter, 2008). Abiola and Udofia (2011) gehen in ihrer Definition von Resilienz stärker auf die Facetten des Konstrukts ein. Nach Abiola und Udofia bezeichnet Resilienz einen Komplex aus unter anderem Kompetenz, Optimismus, Flexibilität und die Fähigkeit, mit Widrigkeiten effektiv umzugehen. Dabei beziehen sie auch die Fähigkeiten mit ein, die Auswirkungen von Risikofaktoren, wie z. B. belastende Lebensereignisse, minimieren und Schutzfaktoren, wie soziale Unterstützung, maximieren (Abiola & Udofia, 2011; zitiert nach Cassidy, 2015). Garmezy und Masten wiederum beschreiben Resilienz allgemeiner unter anderem als einen Prozess, der mit der erfolgreichen Anpassung trotz herausfordernder Umstände einhergeht (Garmezy & Masten, 1991, zitiert nach Cassidy, 2015). Smith und Kollegen (2008) definierten Resilienz bildlich als die Fähigkeit sich von Belastungen zu erholen beziehungsweise wieder aufzustehen (Smith et al., 2008). Die aufgeführten Definitionen von Resilienz unterscheiden sich in ihrem Hauptfokus voneinander. Gleichzeitig zeigt sich über die verschiedenen Definitionen hinweg ein Verständnis von Resilienz

als einen vielschichtigen und dynamischen Prozess (Calpe-López, Martínez-Caballero, García-Pardo, & Aguilar, 2022; Raffael Kalisch et al., 2019), der in Reaktion zu einem Ereignis steht. Calpe-López und Kollegen (2022) betonen, dass es sich bei Resilienz eher um veränderbaren Zustand als um eine feste Eigenschaft handelt.

Der Umgang mit Stress und Belastungssituationen, welche man auch als widrige Lebensumstände beschreiben kann, wurde in zahlreichen Studien als zugrundeliegendes Motiv für die Verwendung von Substanzen für PN berichtet (Bagusat et al., 2018; A. Franke, 2013; Middendorff, Poskowsky, & Isserstedt, 2012). Bagusat et al. (2018) diskutierten die Hypothese, dass eine individuell ausgeprägtere Fähigkeit sich von Belastungen zu erholen, mit einem niedrigeren Risiko für PN einhergeht (Bagusat et al., 2018). Diese Hypothese legt die Vermutung nahe, dass Substanzkonsum zum Zweck des PNs in Individuen mit weniger ausgeprägten Resilienz stärker prävalent ist, als bei Personen mit stark ausgeprägter Resilienz (Bagusat et al., 2018; Jebrini et al., 2021). Dies deckt sich mit aktuellen Ergebnissen aus der suchtmedizinischen Forschung (Calpe-López et al., 2022). Dort konnte ebenfalls ein negativer Zusammenhang zwischen der Ausprägung von Resilienz und der Ausbildung von Substanzmissbrauchsstörungen gezeigt werden (Becona, 2007; Calpe-López et al., 2022).

Da es bis dato nach dem Kenntnisstand des Autors zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Dissertation kaum Studien gab, die den Zusammenhang von Resilienz und der Verwendung von Substanzen zum PN untersucht haben, zielt die zweite Publikation darauf ab, diese Lücke im Forschungsgebiet des Neuroenhancements zu schließen.

2.4 Leistungsdruck und weitere Motive für Pharmakologisches Neuroenhancement

In der Studie von Jebrini et al. (2021) wurde Leistungsdruck als ein Kernmotiv im Zusammenhang mit PN untersucht. Sowohl Leistungsdruck im Privatleben als auch im professionellen Kontext war positiv mit der Häufigkeit von PN assoziiert. Ein positiver Zusammenhang zu PN zeigte sich ebenfalls bei Probanden, die Leistungsdruck als Belastung empfanden. Ein positiver Zusammenhang wurde auch bei Probanden gefunden, die der Aussage zustimmten, dass der Leistungsdruck im letzten Jahr weiter angestiegen sei. Insgesamt lässt sich festhalten, dass der Großteil der Probanden, die PN betreiben, über erheblichen Leistungsdruck berichten, sowohl in privaten als auch im beruflichen Kontext. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen der Studie von Franke et al. (2013), die eine ärztliche Stichprobe untersuchten. Darüber hinaus konnten Maier et al. (2015) zeigen, dass PN häufiger bei Individuen mit geringer Selbstwirksamkeit vorkommt (Maier, Haug & Schraub, 2015). Die erhöhte Wahrnehmung des Risikos von

Nebenwirkungen bei PN war dagegen mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für PN assoziiert (Sattler, Mehlkop, Graeff, & Sauer, 2014).

Weitere häufig genannte Motive für PN in der Stichprobe von Jebrini et al. waren die Bekämpfung von Müdigkeit (34,3%), die tatsächliche Prüfungsvorbereitung (32,5%) und die Einnahme zur Prüfungssituation selbst (26,6%).

2.5 Ethische Aspekte von Pharmakologischem Neuroenhancement

Eine umfassende Darlegung der Thematik überschreitet den Rahmen der Arbeit und die Expertise des Autors. Ethische Aspekte würden in den beiden Veröffentlichungen nicht mit untersucht, spielen aber für die Bewertung des Themenbereichs PN und die Einordnung der Studienergebnisse in einen Gesamtkontext eine relevante Rolle und sollten daher bei der Auseinandersetzung mit dem Bereich PN mitberücksichtigt werden.

Eine nach Ansicht des Autors balancierten und kohärenten Überblick ist in dem bereits zitierten Review Artikel „Pharmacological Neuroenhancement: Current Aspects of Categorization, Epidemiology, Pharmacology, Drug Development, Ethics, and Future Perspectives von Daubner et al. (2021) zu finden. In diesem Review werden wesentliche Vorteile von PN, wie eine Verbesserung und Steuerbarkeit kognitiver Prozesse (Stein, 2012; Tomažič & Čelofiga, 2019; zitiert nach Daubner et al., 2021) und damit verbundene ökonomische Faktoren (Glannon, 2006; zitiert nach Daubner et al., 2021), und wesentlichen Nachteilen, die sich vor allem auf somatische und mentale Gesundheit beziehen, gegenübergestellt (Glannon, 2006; zitiert nach Daubner et al., 2021). Ein zentraler Punkt der Autoren, ist die Frage, ob eine Entwicklung hin zu einer Gesellschaft, in der PN als alltäglich und notwendig erachtet wird, nicht als Symptom einer pathologischen Entwicklung einer Leistungsgesellschaft zu verstehen sei (Daubner et al., 2021).

Ein weiterer Punkt, der an dieser Stelle benannt werden soll, ist der Aspekt der Fairness (Maier, 2018). Dabei steht die Frage im Raum, inwieweit PN wettbewerbsverzerrend ist und wer Zugang zu diesen potenziell verzerrenden Substanzen hat.

Diese Fragestellung wird auch vor dem Hintergrund neuer technischer Entwicklungen sowie neuer Trends, wie dem „Microdosing“ von Psychedelika, deutlich. Dabei ist die grundsätzliche Fragestellung gut übertragbar und orientiert sich unter anderem an Aspekten der Fairness und der Zugänglichkeit.

Zusammenfassend ist diese bioethische Debatte im Rahmen dieser Dissertationschrift nur unzureichend zu beantworten. In Bezugnahme auf die Studie von Jebrini et al. (2021) spielt Leistungsdruck durchaus eine relevante Komponente bezüglich der Motivation für PN. Hinsichtlich der in der Studie erhobenen LPZ gibt es zum Zeitpunkt der Erhebung allerdings keine Hinweise auf einen breit vertretenen alltäglichen Gebrauch von Substanzen für PN unter deutschen Medizinstudierenden.

3. Zusammenfassung

Neben der Zusammenfassung der beiden Studien sollen die Ergebnisse in einen Gesamtkontext mit Fokus auf assoziierte Problemstellungen und mögliche Ansatzpunkte gebracht werden. Im ersten Teil der Zusammenfassung werden die Hauptergebnisse der beiden Studien zusammengefasst. Im zweiten Teil der Zusammenfassung werden die Ergebnisse und der theoretische Hintergrund in einen Gesamtkontext eingeordnet und diskutiert.

Im Folgenden werden die Hauptergebnisse der beiden Studien, aus denen sich diese Dissertationsschrift basiert, zusammengefasst. In der Studie „Psychiatric Comorbidity and Stress in Medical Students Using Neuroenhancers“ (Jebrini et al., 2021) wurde PN in einer Population von Medizinstudierenden im bundesweiten Rahmen befragt. Die finale Stichprobe umfasste 1,159 Medizinstudierende bundesweit. In dieser Population wurden die höchste Lebenszeitprävalenz für PN in der Substanzklasse der Methylxanthin-haltigen OTC-Substanzen, wie Kaffee (78,8%), Energy Drinks (45,7%) und Koffeintabletten (24,3%), gefunden. Jebrini et al. (2021) konnten in ihrer Studie einen negativen Zusammenhang zwischen der Ausprägung von Resilienz und PN zeigen. Ein gleichgerichteter, positiver Zusammenhang konnte für die Ausprägung von Leistungsdruck und PN gezeigt werden. Im Vergleich zur ebenfalls zu dieser Dissertation gehörenden Studie von Franke et al. (2021) war die Lebenszeitprävalenz von verschreibungspflichtigen Substanzen wie Methylphenidat (5,2%) und illegalen Substanzen wie illegalen Amphetaminen (2,0%) und Kokain (1,7%) für PN in der Studie von Jebrini et al. wesentlich höher (A. G. Franke et al., 2021; Jebrini et al., 2021).

In der zweiten Studie dieser Dissertation *Just „Like Coffee“ or Neuroenhancement by Stimulants* (Franke et al., 2021) wurde ebenfalls gezielt eine Population von Studierenden und Alumni einer deutschen Hochschule untersucht. Die finale Stichprobe umfasste 683 Studienteilnehmer. Die im Jahr 2016 von Franke et al. regional erhobenen Daten zeigten dabei im Vergleich zu der Studie von Jebrini et al (2021) eine geringere Lebenszeitprävalenz von 1,8% für die Verwendung verschreibungspflichtiger und illegaler Substanzen für PN. Im Bereich der illegalen Substanzen war die LPZ in der Klasse der Amphetamine mit 0,5% am höchsten und war damit ebenfalls vergleichsweise niedrig. Die Lebenszeitprävalenz von Methylxanthin-haltigen OTC-Substanzen, wie Kaffeezubereitungen und Koffeintabletten, lag dagegen bei 88,1% (Franke et al., 2021) und war damit höher als in den bundesweit erhobenen Vergleichsdaten von Jebrini et al (2021).

Im Folgenden sollen die Ergebnisse und der thematische Hintergrund Dissertation in einen Gesamtkontext eingebettet und kritisch beleuchtet werden. Der Konsum von psychoaktiven Substanzen zum Zweck des PN ist seit langem bestehendes, kulturübergreifendes und global wachsendes Phänomen. Ein bekanntes frühes Beispiel von PN ist Verwendung von Koka-Blätter Anwendungen durch die indigene Bevölkerung Amerikas zur Steigerung von Leistungsfähigkeit und Wachheit (Martin, 1970; Stolberg, 2011). Allerdings ist die wachsende Verbreitung des PNs ein vergleichsweise neues Phänomen, welches sich möglicherweise unter dem Einfluss der steigenden Ansprüche an die individuelle Leistungsfähigkeit in der modernen Leistungsgesellschaft entwickelt hat. Die Tatsache, dass Individuen in unserer Gesellschaft vermehrt auf Substanzen zum Zweck des PNs zurückgreifen und mutmaßlich zurückgreifen müssen, legt die Entwicklung einer

ins Ungleichgewicht geratene und pathologische gesellschaftliche Leistungsanforderungen nahe (Daubner et al., 2021). Zuverlässige Langzeitdaten über die Verbreitung, Motivationen der Betroffenen, potenzielle Langzeitnebenwirkungen und Abhängigkeitsrisiken eines regelmäßigen oder gar dauerhaften Zustands im Enhancement liegen bisher nicht vor.

Da es sich bei psychoaktiven Substanzen, die für das PN verwendet werden, zu Teilen auch um potenziell schädliche und illegale Substanzen handelt, stellt PN ähnlich wie Substanzmissbrauch und Abhängigkeitserkrankungen eine globale Herausforderung für die Medizin und Gesellschaft dar. Eine enge Vernetzung der Forschung von PN und der Suchtmedizin zur Beurteilung potenzieller Nebenwirkungen, Abhängigkeitsrisiken und neuer Substanzen ist sinnvoll.

Durch die Entwicklung neuer Medikamente, wie beispielsweise neuen Präparate aus der Klasse der Antidementiva (Maier, 2018) und neuer Trends, wie beispielsweise dem sogenannten „Microdosing“ von Psychedelika (Rifkin, Maraver, & Colzato, 2020), ist künftig eine leichtere Zugänglichkeit von potentiellen Substanzen für PN möglich.

Weitere und fortlaufende Forschung zu den Grundlagen von PN, dessen Verbreitung, Ursachen und der verwendeten Substanzen ist notwendig, um Individuen, die PN praktizieren, zu identifizieren. Das Ziel ist dabei eine Verbesserung der Versorgung betroffener Individuen und eine Einbettung von PN in einen gesellschaftlich sinnvollen und ethisch vertretbaren Kontext zu ermöglichen. Ein tieferes Verständnis, insbesondere der zugrundeliegenden Motivation für PN, ist notwendig zur Erarbeitung sinnvoller Präventionsstrategien.

Die vorliegende Dissertation zeigt, dass Resilienz als ein wesentlicher protektiver Faktor mit der Praxis des PNs assoziiert ist. Probanden mit stärker ausgeprägter Resilienz griffen seltener auf psychoaktive Substanzen zum Zweck des PNs zurück.

Ein weiterer in dieser Dissertation gezeigter Einflussfaktor auf PN ist Leistungsdruck im privaten sowie im professionellen Kontext. Sowohl die Annahme, dass Leistungsdruck tendenziell weiter ansteige, als auch die Wahrnehmung von Leistungsdruck als Belastung, geht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für PN einher. Dies verdeutlicht der Einfluss von Leistungsdruck auf PN die Rolle der gesellschaftlichen Entwicklung in Bezug auf dieses Phänomen.

Die schwankenden Prävalenzdaten zwischen den beiden Publikationen und über verschiedene Studien hinweg sind unter anderem mit Unterschieden hinsichtlich methodischer Ansätze und Untersuchungspopulationen zu erklären. Diese Varianz unterstreicht die Sinnhaftigkeit eines standardisierten Vorgehens bei der Erfassung von PN und sollte etabliert werden.

Zusammengefasst zeigen die beiden Studien im Vergleich, dass insbesondere Medizinstudierende eine potenzielle Risikopopulation darstellen. Dies deckt sich mit Analysen, welche PN bei Ärzten untersuchten (Franke, 2013). Personen, die in derartigen Studien- und Fachbereichen, einhergehend mit hohem Leistungsanspruch, tätig sind und eine gering ausgeprägte Resilienz aufweisen, stellen möglicherweise eine Risikogruppe für PN dar.

Durch den gesellschaftlich weit verbreiteten Leistungsdruck, die Entwicklung von neuen Substanzen und neuer Trends und der leichten Zugänglichkeit zu Substanzen, beispielsweise über das

Internet und das Darknet, ist eine weiterwachsende Verbreitung von PN möglich. Bezüglich der Verbreitung von Substanzkonsum zum Zweck des PNs ist die Studienlage heterogen und variiert in Abhängigkeit der untersuchten Stichprobe und des Untersuchungsdesigns. Weitere Studien sind nötig, um Langzeiteffekte, Abhängigkeitsrisiken und potenzielle neuropsychiatrische und substanzspezifische Folgen besser einschätzen zu können. Die Vermittlung von adäquaten Umgangsstrategien mit wahrgenommenem und tatsächlichem Leistungsdruck und die Stärkung von Resilienz können sinnvolle Ansatzpunkte für Präventions- und Interventionsprogramme hinsichtlich PN sein und sollten etabliert werden.

4. Summary

In addition to summarising the two studies, the results will be placed in an overall context with a focus on associated problems and possible starting points. The first part of the summary summarises the main results of the two studies. In the second part of the summary, the results and the theoretical background are categorised and discussed in an overall context.

The main results of the two studies on which this dissertation is based are summarised below. In the study 'Psychiatric Comorbidity and Stress in Medical Students Using Neuroenhancers' (Jebrini et al., 2021), PN was surveyed in a population of medical students nationwide. The final sample comprised 1,159 medical students nationwide. In this population, the highest lifetime prevalence of PN was found in the substance class of methylxanthine-containing OTC-substances, such as coffee (78.8%), energy drinks (45.7%) and caffeine tablets (24.3%). In their study, Jebrini et al. (2021) were able to show a negative correlation between the expression of resilience and PN. A positive correlation was shown for levels of performance pressure and PN. Compared to the study by Franke et al. (2021), which is also part of this dissertation, the lifetime prevalence of prescription substances such as methylphenidate (5.2%) and illegal substances such as illegal amphetamines (2.0%) and cocaine (1.7%) for PN was significantly higher in the study by Jebrini et al. (A. G. Franke et al., 2021; Jebrini et al., 2021).

In the second study of this dissertation, Just 'Like Coffee' or Neuroenhancement by Stimulants (Franke et al., 2021), a population of students and alumni of a German university was also specifically investigated. The final sample comprised 683 study participants. The regional data collected by Franke et al. in 2016 showed a lower lifetime prevalence of 1.8% for the use of prescription and illicit substances for PN compared to the study by Jebrini et al (2021). In the area of illicit substances, the LPL was highest in the amphetamine class at 0.5% and was thus also comparatively low. In contrast, the lifetime prevalence of methylxanthine-containing OTC-substances, such as coffee preparations and caffeine tablets, was 88.1% (Franke et al., 2021) and was thus higher than in the nationwide comparative data collected by Jebrini et al (2021).

In the following, the results and the thematic background of the dissertation will be embedded in an overall context and critically analysed. The use of psychoactive substances for the purpose of PN is a long-standing, cross-cultural and globally growing phenomenon. A well-known early example of PN is the use of coca leaf applications by indigenous peoples of the Americas to enhance performance and alertness (Martin, 1970; Stolberg, 2011). However, the growing prevalence of PN is a comparatively recent phenomenon, which may have developed under the influence of the increasing demands on individual performance in the modern performance society. The fact that individuals in our society increasingly resort and presumably have to resort to substances for the purpose of PN suggests the development of imbalanced and pathological societal performance demands (Daubner et al., 2021). Reliable long-term data on the prevalence, motivations of those affected, potential long-term side effects and addiction risks of a regular or even permanent state of enhancement are not yet available.

As some of the psychoactive substances used for PN are also potentially harmful and illegal substances, PN, like substance abuse and addiction disorders, represents a global challenge for medicine and society. Close networking of PN research and addiction medicine to assess potential side effects, addiction risks and new substances makes sense.

The development of new drugs, such as new preparations from the class of anti-dementia drugs (Maier, 2018) and new trends, such as the so-called 'microdosing' of psychedelics (Rifkin, Maraver, & Colzato, 2020), will make it easier to access potential substances for PN in the future.

Further and ongoing research into the basics of PN, its spread, causes and the substances used is necessary in order to identify individuals who practise PN. The aim is to improve the care of affected individuals and to enable PN to be embedded in a socially meaningful and ethically acceptable context. A deeper understanding, especially of the underlying motivation for PN, is necessary for the development of meaningful prevention strategies.

This dissertation shows that resilience is associated with the practice of PN as a key protective factor. Subjects with more pronounced resilience were less likely to use psychoactive substances for the purpose of PN.

Another factor shown in this dissertation to influence PN is pressure to perform in both private and professional contexts. Both the assumption that performance pressure tends to increase and the perception of performance pressure as a burden are associated with a higher probability of PN. This illustrates the influence of pressure to perform on PN and the role of social development in relation to this phenomenon.

The fluctuating prevalence data between the two publications and across different studies can be explained, among other things, by differences in methodological approaches and study populations. This variance underlines the usefulness of a standardised procedure for recording PN and should be established.

In summary, the comparison of the two studies shows that medical study participants in particular represent a potential risk population. This is consistent with analyses that investigated PN in physicians (Franke, 2013). People who work in such fields of study and specialisms, accompanied by high performance demands, and who have a low level of resilience, may represent a risk group for PN.

Due to the widespread social pressure to perform, the development of new substances and new trends and the easy accessibility of substances, for example via the internet and the darknet, a further increase in the spread of PN is possible. Regarding the spread of substance use for the purpose of PN, the study situation is heterogeneous and varies depending on the sample analysed and the study design. Further studies are needed to better assess long-term effects, addiction risks and potential neuropsychiatric and substance-specific consequences. Teaching appropriate strategies for dealing with perceived and actual pressure to perform and strengthening resilience can be useful starting points for prevention and intervention programmes with regard to PN and should be established.

5. Abstract

Abstract Paper I

Background: Pharmacological neuroenhancement (PN) is a common healthcare problem at least among students. PN seems to be associated with stressful situations. There is a lack of data about personal characteristics, comorbidities, and coping strategies regarding stress and factors of resilience in students and medical staff.

Methods: A web-based survey about the non-medical use of PN drugs with a focus on neuroenhancement was developed and distributed among medical students throughout Germany; the questionnaire was open in April and May 2020. The survey contained questions about the use of well-known PN drugs, frequency, special purposes, reasons for the use, psychiatric disorders, use of psychotropic drugs apart from PN purposes, and factors of resilience using the brief resilience scale.

Results: Data of 1,159 students of medicine were analyzed. The most frequently used substances for PN were coffee (78.8% lifetime prevalence rate), energy drinks (45.7%), caffeine tablets (24.3%), methylphenidate (5.2%), illicit amphetamines (2.0%), and cocaine (1.7%). 98.4% suspected that PN drug use could lead to addiction. PN drug use specifically for PN was significantly associated with the use of (a) any psychotropic drug (other than neuroenhancers), (b) any psychiatric disorder, and (c) higher values of feeling pressure to perform in professional/students' life and in private life as well as (d) the subjective feeling of pressure to perform to be burdening and (e) harmful to one's own health. PN drug use in general was significantly associated with being less resilient. The use of illicit PN drugs, over the counter drugs and prescription drugs was associated with being less resilient.

Conclusion: This study indicates that PN with legal and illegal drugs is a widespread phenomenon among German medical students. Users seem to be more often burdened by psychiatric disorders, especially addictive disorders, the perception of stress, pressure to perform and low levels of resilience. These aspects should be considered in further investigation of PN drug use.

Abstract Paper II

Introduction: Pharmacological neuroenhancement (PN) is a topic of increasing importance and prevalence among students. However, there is a lack of differentiating PN substances, according to their psychoactive effects. In particular, there is a lack of data about PN by caffeinated drinks, even if coffee is a common and broadly used Neuroenhancer because of its cognitively enhancing effects regarding wakefulness, alertness and concentration.

Materials and Methods: A web-survey was developed for German students and alumni about the non-medical use of caffeine for PN contained questions about coffee, caffeinated drinks and energy drinks, caffeine pills and methylxanthine tea regarding frequency and further contextual factors.

Results: Six hundred and eighty-three participants completed the survey. Nearly all participants knew about PN (97.7%). 88.1% admitted using some over-the-counter substances. For PN purposes, coffee was used by 72.9% followed by energy drinks (68.2%) and cola drinks (62.4%). Methylxanthine containing tea was used for PN purposes, too (black tea 52.3%, green tea 51.7%). 1.8% admitted using illegal substances or prescription drugs, too.

Discussion: Using legal methylxanthine containing drinks for PN seems to be extremely common with coffee and energy drinks being the preferred substances, while illegal and prescription drugs are only minimally used. Further studies should investigate the awareness of methylxanthine containing drinks as well as its character to be a flavoring drink or a neuroenhancer.

6. Paper I

„Psychiatric Comorbidity and Stress in Medical Students Using Neuroenhancers“

Jebrini, T., Manz, K., Koller, G., Krause, D., Soyka, M., & Franke, A. G. (2021). Psychiatric Comorbidity and Stress in Medical Students Using Neuroenhancers. *Frontiers in Psychiatry*, 2377.

7. Paper II

„Just “Like Coffee” or Neuroenhancement by Stimulants?“

Franke, A. G., Koller, G., Krause, D., Proebstl, L., Kamp, F., Pogarell, O., **Jebrini**, T., Manz, K., Chrobok, A. & Soyka, M. (2021). Just “Like Coffee” or Neuroenhancement by Stimulants?. *Frontiers in Public Health*, 9, 667.

8. Literaturverzeichnis

- Abiola, T., & Udofia, O. (2011). Psychometric assessment of the Wagnild and Young's resilience scale in Kano, Nigeria. *BMC Res Notes*, 4, 509. doi:10.1186/1756-0500-4-509
- Arnold, L. E. (2000). Methylphenidate vs. amphetamine: Comparative review. *Journal of Attention Disorders*, 3(4), 200-211.
- Bagusat, C., Kunzler, A., Schlecht, J., Franke, A. G., Chmitorz, A., & Lieb, K. (2018). Pharmacological neuroenhancement and the ability to recover from stress - a representative cross-sectional survey among the German population. *Subst Abuse Treat Prev Policy*, 13(1), 37. doi:10.1186/s13011-018-0174-1
- Barratt, M. J., Ferris, J. A., Zahnow, R., Palamar, J. J., Maier, L. J., & Winstock, A. R. (2017). Moving on From Representativeness: Testing the Utility of the Global Drug Survey. *Subst Abuse*, 11, 1178221817716391. doi:10.1177/1178221817716391
- Becona, E. (2007). [Resilience and drug consumption: a review]. *Adicciones*, 19(1), 89-101. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687885>
- Bonanno, G. A., Westphal, M., & Mancini, A. D. (2011). Resilience to loss and potential trauma. *Annual review of clinical psychology*, 7(1), 511-535.
- Boyd, C. J., McCabe, S. E., Cranford, J. A., & Young, A. (2006). Adolescents' motivations to abuse prescription medications. *Pediatrics*, 118(6), 2472-2480. doi:10.1542/peds.2006-1644
- Busardo, F. P., Kyriakou, C., Cipolloni, L., Zaami, S., & Frati, P. (2016). From Clinical Application to Cognitive Enhancement: The Example of Methylphenidate. *Curr Neuropharmacol*, 14(1), 17-27. doi:10.2174/1570159x13666150407225902
- Calpe-López, C., Martínez-Caballero, M. A., García-Pardo, M. P., & Aguilar, M. A. (2022). Resilience to the effects of social stress on vulnerability to developing drug addiction. *World Journal of Psychiatry*, 12(1), 24.
- Cassidy, S. (2015). Resilience Building in Students: The Role of Academic Self-Efficacy. *Front Psychol*, 6, 1781. doi:10.3389/fpsyg.2015.01781
- Challman, T. D., & Lipsky, J. J. (2000). Methylphenidate: its pharmacology and uses. *Mayo Clin Proc*, 75(7), 711-721. doi:10.4065/75.7.711
- Daubner, J., Arshaad, M. I., Henseler, C., Hescheler, J., Ehninger, D., Broich, K., Rawashdeh, O., Papatoglou, A. & Weiergraber, M. (2021). Pharmacological Neuroenhancement: Current Aspects of Categorization, Epidemiology, Pharmacology, Drug Development, Ethics, and Future Perspectives. *Neural Plast*, 2021, 8823383. doi:10.1155/2021/8823383
- Dietz, P., Iberl, B., Schuett, E., van Poppel, M., Ulrich, R., & Sattler, M. C. (2018). Prevalence Estimates for Pharmacological Neuroenhancement in Austrian University Students: Its Relation to Health-Related Risk Attitude and the Framing Effect of Caffeine Tablets. *Front Pharmacol*, 9, 494. doi:10.3389/fphar.2018.00494
- Dietz, P., Soyka, M., & Franke, A. G. (2016). Pharmacological Neuroenhancement in the Field of Economics-Poll Results from an Online Survey. *Front Psychol*, 7, 520. doi:10.3389/fpsyg.2016.00520
- Dietz, P., Striegel, H., Franke, A. G., Lieb, K., Simon, P., & Ulrich, R. (2013). Randomized response estimates for the 12-month prevalence of cognitive-enhancing drug use in university students. *Pharmacotherapy*, 33(1), 44-50. doi:10.1002/phar.1166
- Dietz, P., Werner, A. M., Reichel, J. L., Schafer, M., Mulder, L. M., Beutel, M., . . . Heller, S. (2022). The Prevalence of Pharmacological Neuroenhancement Among University Students Before and During the COVID-19-Pandemic: Results of Three Consecutive Cross-Sectional Survey Studies in Germany. *Front Public Health*, 10, 813328. doi:10.3389/fpubh.2022.813328

- Dohrenwend, B. P. (2000). The role of adversity and stress in psychopathology: some evidence and its implications for theory and research. *J Health Soc Behav*, 41(1), 1-19. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10750319>
- Dominik, P., Waßmer, M. P., Soyka, M., & Franke, A. G. (2022). Stimulant abuse as a coping strategy—Forensic and criminal consequences of stimulant abuse for neuroenhancement. *Frontiers in Public Health*, 10.
- Ferre, S. (2008). An update on the mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine. *J Neurochem*, 105(4), 1067-1079. doi:10.1111/j.1471-4159.2007.05196.x
- Franke, Bagusat, C., Rust, S., Engel, A., & Lieb, K. (2014). Substances used and prevalence rates of pharmacological cognitive enhancement among healthy subjects. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 264(1), 83-90.
- Franke, A. G. (2013). Pharmakologisches Neuroenhancement unter Studierenden und Chirurgen. *Suchttherapie*, 14(S 01), S_33_34.
- Franke, A. G., Christmann, M., Bonertz, C., Fellgiebel, A., Huss, M., & Lieb, K. (2011). Use of coffee, caffeinated drinks and caffeine tablets for cognitive enhancement in pupils and students in Germany. *Pharmacopsychiatry*, 331-338.
- Franke, A. G., Koller, G., Krause, D., Proebstl, L., Kamp, F., Pogarell, O., Jebrini, T., Manz, K., Chrobok, A. & Soyka, M. (2021). Just "Like Coffee" or Neuroenhancement by Stimulants? *Front Public Health*, 9, 640154. doi:10.3389/fpubh.2021.640154
- Franke, A. G., & Lieb, K. (2010). Pharmakologisches Neuroenhancement und „Hirndoping“. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 53(8), 853-860.
- Garnezy, N., & Masten, A. S. (2014). The protective role of competence indicators in children at risk. In Life-span developmental psychology (pp. 151-174). Psychology Press. Gilligan, R. (2000). *Promoting resilience: A resource guide on working with children in the care system*: London.
- Glannon, W. (2006). Neuroethics. *Bioethics*, 20(1), 37-52.
- Goh, Y. W., Sawang, S., & Oei, T. P. (2010). The Revised Transactional Model (RTM) of occupational stress and coping: An improved process approach. *The Australasian Journal of Organisational Psychology*, 3, 13-20.
- Greely, H., Sahakian, B., Harris, J., Kessler, R. C., Gazzaniga, M., Campbell, P., & Farah, M. J. (2008). Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy. *Nature*, 456(7223), 702-705. doi:10.1038/456702a
- Heller, S., Tibubos, A. N., Hoff, T. A., Werner, A. M., Reichel, J. L., Mülder, L. M., Schäfer, M., Pfirrmann, D., Stark, B., Rigotti, T., Simon, P., Beutel, M., Letzel, S. & Dietz, P. & (2021). Pharmacological neuroenhancement among german university students: identification of potential risk groups and its relation to psychological, psychosocial, and health behavioral Factors.
- Holmes, T. H., & Rahe, R. H. (1967). The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res*, 11(2), 213-218. doi:10.1016/0022-3999(67)90010-4
- Holmes, T. H., & Rahe, R. H. (1967). The social readjustment rating scale. *Journal of psychosomatic research*.
- Jebrini, T., Manz, K., Koller, G., Krause, D., Soyka, M., & Franke, A. G. (2021). Psychiatric Comorbidity and Stress in Medical Students Using Neuroenhancers. *Front Psychiatry*, 12, 771126. doi:10.3389/fpsy.2021.771126
- Kalisch, R., Baker, D. G., Basten, U., Boks, M. P., Bonanno, G. A., Brummelman, E., . . . Kleim, B. (2017). The resilience framework as a strategy to combat stress-related disorders. *Nat Hum Behav*, 1(11), 784-790. doi:10.1038/s41562-017-0200-8
- Kalisch, R., Cramer, A. O., Binder, H., Fritz, J., Leertouwer, I., Lunansky, G., . . . Van Harmelen, A.-L. (2019). Deconstructing and reconstructing resilience: a dynamic network approach. *Perspectives on Psychological Science*, 14(5), 765-777.
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal, and coping*: Springer publishing company.

- Linssen, A. M., Sambeth, A., Vuurman, E. F., & Riedel, W. J. (2014). Cognitive effects of methylphenidate and levodopa in healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol*, *24*(2), 200-206. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.09.009
- Lucke, J. C., Bell, S. K., Partridge, B. J., & Hall, W. D. (2011). Academic doping or Viagra for the brain? The history of recreational drug use and pharmacological enhancement can provide insight into these uses of neuropharmaceuticals. *EMBO Rep*, *12*(3), 197-201. doi:10.1038/embor.2011.15
- Maher, B. (2008). Poll results: look who's doping. *Nature*, *452*(7188), 674-675. doi:10.1038/452674a
- Maier, L. J. (2018). Pharmakologisches Neuroenhancement. In *Handbuch Psychoaktive Substanzen* (pp. 229-241): Springer.
- Maier, L. J., Liechti, M. E., Herzig, F., & Schaub, M. P. (2013). To dope or not to dope: neuroenhancement with prescription drugs and drugs of abuse among Swiss university students. *PLoS One*, *8*(11), e77967. doi:10.1371/journal.pone.0077967
- Martin, R. T. (1970). The role of coca in the history, religion, and medicine of South American Indians. *Economic Botany*, *24*(4), 422-438.
- McCabe, S. E., Boyd, C. J., & Young, A. (2007). Medical and nonmedical use of prescription drugs among secondary school students. *Journal of Adolescent Health*, *40*(1), 76-83.
- Middendorff, E., Poskowsky, J., & Isserstedt, W. (2012). Formen der Stresskompensation und Leistungssteigerung bei Studierenden. *Hannover: HIS Hochschul-Informations-System*.
- Monroe, S. M. (2008). Modern approaches to conceptualizing and measuring human life stress. *Annu Rev Clin Psychol*, *4*, 33-52. doi:10.1146/annurev.clinpsy.4.022007.141207
- Monroe, S. M., & Roberts, J. E. (1990). Conceptualizing and measuring life stress: Problems, principles, procedures, progress. *Stress Medicine*, *6*(3), 209-216.
- Morton, W. A., & Stockton, G. G. (2000). Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, *2*(5), 159-164. doi:10.4088/pcc.v02n0502
- Rabkin, J. G., & Struening, E. L. (1976). Live events, stress, and illness. *Science*, *194*(4269), 1013-1020. doi:10.1126/science.790570
- Rabkin, J. G., & Struening, E. L. (1976). Live events, stress, and illness. *Science*, *194*(4269), 1013-1020.
- Rapport, M. D., & Moffitt, C. (2002). Attention deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate: a review of height/weight, cardiovascular, and somatic complaint side effects. *Clinical psychology review*, *22*(8), 1107-1131.
- Rifkin, B. D., Maraver, M. J., & Colzato, L. S. (2020). Microdosing psychedelics as cognitive and emotional enhancers. *Psychology of Consciousness: Theory, Research, and Practice*, *7*(3), 316.
- Rutter, M. (2008). Developing concepts in developmental psychopathology. *Developmental psychopathology and wellness: Genetic and environmental influences*, 3-22.
- Sattler, S., Mehlkop, G., Graeff, P., & Sauer, C. (2014). Evaluating the drivers of and obstacles to the willingness to use cognitive enhancement drugs: the influence of drug characteristics, social environment, and personal characteristics. *Subst Abuse Treat Prev Policy*, *9*, 8. doi:10.1186/1747-597X-9-8
- Smith, B. W., Dalen, J., Wiggins, K., Tooley, E., Christopher, P., & Bernard, J. (2008). The brief resilience scale: assessing the ability to bounce back. *Int J Behav Med*, *15*(3), 194-200. doi:10.1080/10705500802222972
- Stein, D. J. (2012). Psychopharmacological enhancement: a conceptual framework. *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine*, *7*(1), 1-12.
- Stolberg, V. B. (2011). The use of coca: prehistory, history, and ethnography. *J Ethn Subst Abuse*, *10*(2), 126-146. doi:10.1080/15332640.2011.573310

- Taylor, D., & Ho, B. T. (1978). Comparison of inhibition of monoamine uptake by cocaine, methylphenidate and amphetamine. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 21(1), 67-75. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/684280>
- Tomažič, T., & Čelofiga, A. K. (2019). Ethical aspects of the abuse of pharmaceutical enhancements by healthy people in the context of improving cognitive functions. *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine*, 14(1), 1-6.
- Webb, J. R., Valasek, M. A., & North, C. S. (2013). Prevalence of stimulant use in a sample of US medical students. *Ann Clin Psychiatry*, 25(1), 27-32. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23376867>

9. Abbildungs-/Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verwendete Substanzen für PN modifiziert nach Maier und Schaub, S.10 (Maier & Schraub, 2018)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Koller und Herrn Prof. Dr. Dr. Franke für die hervorragende Betreuung und Unterstützung während meiner gesamten Promotion im Projekt Neuroenhancement. Frau Prof. Dr. Koller und Herr Prof. Dr. Dr. Franke gaben mir die Möglichkeit, in dieser Arbeitsgruppe zu promovieren und standen dabei stets zeitnah für jegliche Fragen zur Verfügung.

Frau Dr. Kirsi Manz danke ich herzlich für die Unterstützung bei der Konzeption und Durchführung der statistischen Auswertung.

Weiterhin danke ich allen beteiligten Koautoren beider Publikationen für den wissenschaftlichen Austausch und die dadurch gewonnenen wertvollen Anregungen und neue Kenntnisse in der Forschung im Bereich des Neuroenhancements.

Meiner Familie danke ich für ihre bedingungslose liebevolle Förderung und Unterstützung. Durch sie wurde mein Studium und meine Promotion erst möglich gemacht.

Meiner Partnerin bin ich zutiefst dankbar für die aufrichtige Unterstützung und den immerwährenden Rückhalt.